



# アルツハイマー病のタウ病変画像化を目的としたPET用プローブの開発

著者	多胡 哲郎
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16944号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00120606">http://hdl.handle.net/10097/00120606</a>

# **博士論文要約**

## **アルツハイマー病のタウ病変画像化を 目的とした PET 用プローブの開発**

**Development of PET probes for imaging of tau  
pathology in Alzheimer's disease**

**東北大学大学院薬学研究科**

**分子薬科学専攻**

**多胡 哲郎**

## アルツハイマー病のタウ病変画像化を目的とした PET 用プローブの開発

分子動態解析学分野 多胡 哲郎

### 背景

認知症の主要な原因疾患であるアルツハイマー病 (AD) には特徴的な病理学的所見として、アミロイド- $\beta$  ( $A\beta$ ) 凝集体からなる老人斑と、過剰リン酸化タウタンパク質凝集体からなる神経原線維変化の脳内における形成が挙げられる。AD の発症機序としてはアミロイド仮説が有力であり、まず  $A\beta$  凝集体が蓄積し始め、次いでタウ凝集体が蓄積し、結果として神経変性が進行すると考えられている。従って、 $A\beta$  やタウの蓄積を非侵襲的に検出することが出来れば、AD の早期診断や各凝集体を標的とした AD 治療薬の効果判定が可能となる。このような観点から、陽電子断層撮像法 (PET) により各 AD 病変を画像化しようとする研究が近年世界中で展開されてきた。

当研究グループでは PET 用タウイメージングプローブとして 2-アリールキノリン (2-AQ) 誘導体に着目した研究を続けてきており、2013 年には  $^{18}\text{F}$  で標識したプローブである [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5105 と [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117 を報告した<sup>(1)</sup> (Fig. 1)。前臨床的評価では、いずれも高いタウ選択的結合性や血液脳関門透過後の速やかな脳からの排出という優れた脳内動態など、タウプローブとして好ましい性質を示した。さらに探索的臨床研究の結果、AD 患者の脳内のタウ病変が形成されやすい部位において、各プローブは健常者と比べて明らかな集積の増加を示した。このようにタウプローブとしての有用性が示唆された一方で、得られた PET 画像には白質に対する非特異的な集積も観察された。AD の早期診断や治療薬の効果判定にタウ PET を用いる上では、タウの蓄積の微妙な増減を検出できることが求められ、従って非特異的な集積による画像コントラストの低下は大きなデメリットである。以上のような背景から本研究では、バックグラウンド放射能が低く、コントラストの高い PET 画像を与える高性能タウイメージングプローブの開発を目的に、THK タウプローブの構造最適化を行った。具体的には、まず複数合成した 2-AQ 誘導体について生物学的な評価を行い、化学的特徴とタウプローブとしての性能との比較によ

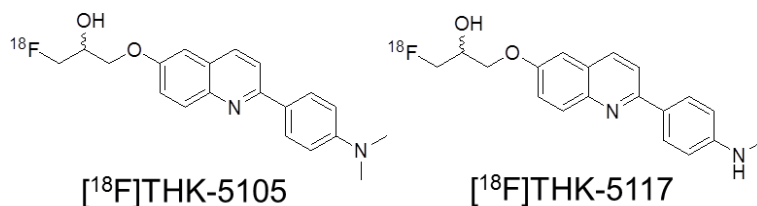


Figure 1. Chemical structures of THK tau probes.

る構造活性相関の解析を試みた（第 1 章）(2,3)。続いて、構造活性相関研究の結果見いだされた有望な化合物が不斉炭素を有していたため、さらなる構造最適化として光学的に純粋な異性体を合成して生物学的評価を行い、光学活性がタウプローブとしての性能に与える影響を検証した（第 2 章）(2,4)。

#### 課題① 2-アリールキノリン誘導体の構造活性相関研究

【方法】生物学的評価を行う 2-AQ 誘導体として、側鎖の構造や結合位置を変えた誘導体や、ピリジン環を導入し化合物の脂溶性を低下させた誘導体を合成した。各誘導体の AD 病変に対する結合特性は、AD 脳ホモジネートを使用した *in vitro* 結合試験や、AD 脳切片を使用した *in vitro* オートラジオグラフィ (ARG) により評価した。また、正常マウスにおける体内分布試験により、各誘導体の血液脳関門透過性や体内動態を評価した。

【結果】本研究では 16 種の 2-AQ 誘導体について放射性標識し、生物学的評価を実施した。まず結合特性に関して、標識側鎖がキノリンの 6 位に結合した誘導体の多くがタウに対する結合親和性を示した一方、標識側鎖がキノリンの 7 位やアリール環側に結合した誘導体は結合親和性を示さなかった。AD 脳ホモジネートに対する飽和結合試験の結果、キノリンの 6 位に(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ基が結合した誘導体は解離定数 ( $K_d$ ) にして 20 nM 以下の高い結合親和性を有していると明らかとなった。ARG においては、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  とピリジン誘導体の  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5151}$  の 2 つが特に高いタウ選択的な結合と低い白質に対する非特異的結合を示した。マウスにおける体内分布試験の結果、フルオロエトキシ基やフルオロプロポキシ基で標識された誘導体はそれぞれ、血中放射能濃度の低下の遅さや生体内脱でのフッ素代謝による骨への放射能集積の高さといった点で劣っていた一方、(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロポキシ基誘導体はタウプローブとして好ましい体内動態を示した。脳からの排出速度の指標となる投与直後と一定時間後の脳内取り込み量比と化合物の脂溶性との間には有意な相関が認められ、今回評価を行った化合物の中で最も脳

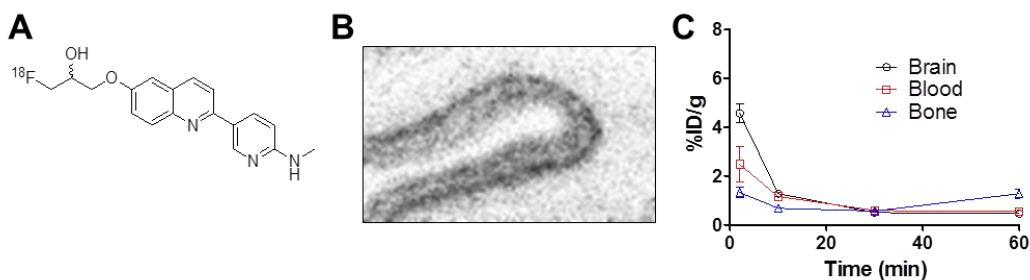


Figure 2. Chemical structure (A), ARG image (B) and biodistribution in mice of  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5151}$ .

内取り込み量比が高かったのは $[^{18}\text{F}]\text{THK-5151}$ であった。

【結論】2-AQ 誘導体の構造活性相関研究の結果、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5151}$  が PET 用タウプローブとして総合的に優れた性能を有していると結論付けられた。(Fig. 2)。

## 課題② (3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロボキシ誘導体のエナンチオマー評価

【方法】 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$  エナンチオマーと $[^{18}\text{F}]\text{THK-5151}$  エナンチオマーの非標識体や標識前駆体は、それぞれ光学的に純粋な原料を使用して合成した。AD 脳ホモジネートを使用した *in vitro* 結合試験や、AD 脳切片を使用した *in vitro* ARG により AD 病変に対する結合特性を評価した。正常マウスにおける体内分布試験や小動物用 PET 試験により、各プローブの血液脳関門透過性や体内動態を評価した。マウスの脳中と血漿中における代謝解析を行い、プローブの未変化体や放射性代謝物の存在比率の時間推移を評価した。

【結果】キラルカラムを使用した HPLC 分析により、合成したエナンチオマーはいずれも高い光学純度を有すると確認できた。ARG 結果から、THK タウプローブのエナンチオマー (*R* 対と *S* 体) はいずれもタウ選択的結合性を示したが、AD 脳ホモジネートとの結合試験において、結合動態にエナンチオマー間で差が観察され、*S* 体の方が若干高い結合親和性を有していた。マウスにおける体内動態を比較した結果 (Fig. 3)、いずれの誘導体においても *S* 体の方が脳や血中からの放射能の排出が早く、即ちよりバックグラウンドの低い PET 画像を与えると示唆された。また、骨への集積は *R* 体の方が明らかに高く、*S* 体の方がより脱フッ素代謝が抑制される結果となった。代謝解析試験を行った結果、血漿中で認められる放射性代謝物の存在比率にエナンチオマー間で大きな違いが観察され、この代謝における立体特異性が、血中動態に違いをもたらしていると示唆された。

【結論】(3-フルオロ-2-ヒドロキシ)プロボキシ誘導体の光学活性がタウプローブとしての性能に与える影響を評価した結果、光学的に純粋な *S* 体の方が、AD 病変に対する結合特性や

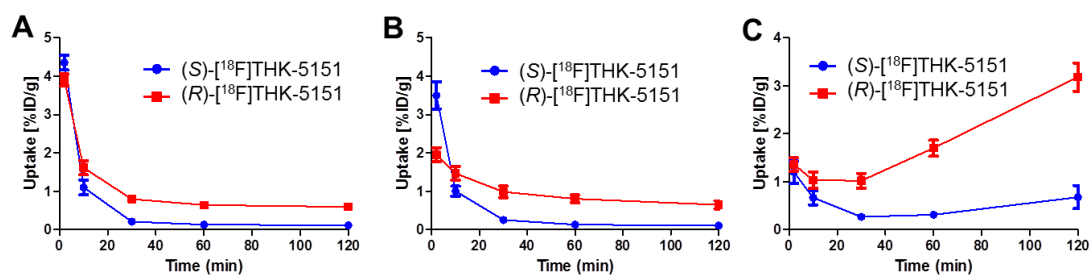


Figure 3. Pharmacokinetics of  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5151}$  enantiomers in mice brains (A), blood (B) and bone (C).

マウスにおける体内動態において *R* 体よりも好ましい性能を有していると明らかになった。

## 結論

以上の結果から、(*S*)-[<sup>18</sup>F]THK-5151 が最も有望な高性能タウイメージングプローブであると結論付けられた。[<sup>18</sup>F]THK-5117 と比較すると、ベンゼン環の代わりにより脂溶性の低いピリジン環が導入され、光学的に純粋な *S* 体である点が異なり、この構造的違いが (*S*)-[<sup>18</sup>F]THK-5151 の画像コントラストの向上に大きく寄与している。この(*S*)-[<sup>18</sup>F]THK-5151 は現在では[<sup>18</sup>F]THK-5351 と名付けられ、すでに東北大学サイクロトロン・RI センターにおいて探索的臨床研究が開始されている(5)。その結果、[<sup>18</sup>F]THK-5351 は健常者と比べて AD 患者の脳内において集積の増加を示した。また、同一被験者における[<sup>18</sup>F]THK-5117 の結果と比較すると、[<sup>18</sup>F]THK-5351 の特異的集積はより高いコントラストで描出された。これらの結果は、本研究の目的であるタウプローブとしての性能の改善が達成されたことを示唆している。

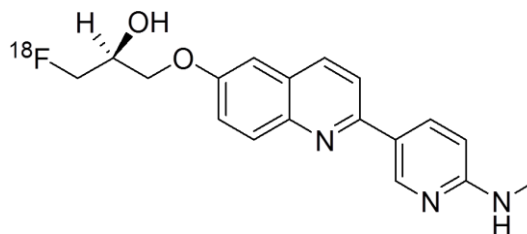


Figure 4. Chemical structure of (*S*)-[<sup>18</sup>F]THK-5151 ([<sup>18</sup>F]THK-5351).

## 引用文献

1. N Okamura, S Furumoto, R Harada, T Tago, T Yoshikawa, M Fodero-Tavoletti, RS Mulligan, VL Villemagne, H Akatsu, T Yamamoto, H Arai, R Iwata, K Yanai, Y Kudo. "Novel <sup>18</sup>F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer's disease" *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 1420-7.
2. T Tago, S Furumoto, N Okamura, R Harada, H Adachi, Y Ishikawa, K Yanai, R Iwata, Y Kudo. "Structure-activity relationship of 2-arylquinolines as PET imaging tracers for tau pathology in Alzheimer's disease" *J. Nucl. Med.* 2015; In press.
3. T Tago, S Furumoto, N Okamura, R Harada, Y Ishikawa, H Arai, K Yanai, R Iwata, Y Kudo. "Synthesis and preliminary evaluation of 2-arylhydroxyquinoline derivatives for tau imaging" *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2014; 57: 18-24.
4. T Tago, S Furumoto, N Okamura, R Harada, H Adachi, Y Ishikawa, K Yanai, R Iwata, Y Kudo. "Preclinical evaluation of [<sup>18</sup>F]THK-5105 enantiomers: effects of chirality of its effectiveness as a tau imaging radiotracer" *Mol. Imaging Biol.* 2015; In press.
5. R Harada, N Okamura, S Furumoto, K Furukawa, A Ishiki, N Tomita, T Tago, K Hiraoka, S Watanuki, M Shidahara, M Miyake, Y Ishikawa, R Matsuda, A Inami, T Yoshikawa, Y Funaki, R Iwata, M Tashiro, K Yanai, H Arai, Y Kudo. "<sup>18</sup>F-THK-5351: a novel PET radiotracer for imaging neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease" *J. Nucl. Med.* 2015; In press.